

1959

Klaus Propp
=



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554419_0049

Aus der Frauenklinik des Stadtkrankenhauses Worms

Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Dörr
Direktor des Stadtkrankenhauses

SCHWANGERSCHAFTS-ILEUS

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von

KLAUS PROPP

Worms am Rhein

1959



Dekan: Prof. Dr.med. Leicher

Referent: Prof. Dr.med. Dörr

Datum des Diploms - 2. DEZ. 1959

ÜBERSICHT

DER ILEUS

Allgemeine Übersicht

Der Ileus in der Gynäkologie

Der Ileus während der Gravidität

Der Ileus e graviditate

DAS CORPUS LUTEUM-HORMON

Chemie - Pharmakologie

Physiologie: Entstehung

Abbau

Wirkung im allgemeinen

Wirkung auf die glatte Muskulatur

VERSUCHE

Versuchsreihe I - "In vivo"-Versuche

Versuchsreihe II - "In vitro"-Versuche

Versuchsergebnis

ABBILDUNGEN

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATURVERZEICHNIS

NACHWORT

LEBENS LAUF DES VERFASSERS

DER ILEUS

Allgemeine Übersicht

Störungen der Darmwegsamkeit reichen von der leichten, kaum merklichen Verengung bis zum völligen Verschuß des Darmes, dem Ileus. Diagnostik und Therapie erfordern eine genaue Aufgliederung dieses Krankheitsbildes nach Art und Ursache.

Es ist zunächst zu unterscheiden zwischen einem mechanischen und einem dynamischen oder funktionellen Ileus.

Der mechanische Ileus kann einmal auftreten als Obturations- oder Okklusionsileus, der entsteht einerseits infolge Verlegung des Lumens durch Gallensteine, Würmer, Kotmassen oder verschluckte Fremdkörper, andererseits durch Einengung des Darmlumens von innen infolge Entzündungen oder Neoplasmen der Darmschleimhaut oder der Darmwand, schließlich als Folge einer Einengung des Lumens von außen durch verlagerte oder vergrößerte Organe oder durch Neoplasmen.

Die zweite Form des mechanischen Ileus ist der Strangulationsileus, der zustande kommt infolge einer Abschnürung des Darmes durch angeborene, entzündliche oder neoplasmatistische Stränge, durch Inkarzeration des Darmes in einer inneren oder äußeren Hernie, durch Volvulus (Achsendrehung), der vorwiegend die Sigmaschlinge betrifft, und durch Invagination (Intussuszeption).

Der dynamische oder funktionelle Ileus kann die Folge sein von Darmkrämpfen. Dieser spastische Ileus entsteht bei Darmverletzungen, nach Operationen, bei Koliken im Bereich der Gallen- und ableitenden Harnwege, bei Tabes, Hysterie, Bleivergiftungen, bei akuter Porphyrie, schließlich bei Fremdkörpern im Darmlumen.

Weiterhin kann der dynamische Ileus verursacht werden durch Lähmung des Darmes. Auch dieser paralytische Ileus tritt auf bei Verletzungen des Darmes, nach Operationen, bei Koliken im Bereich der Gallen- und ableitenden Harnwege, außerdem nach Nerven- oder Rückenmarkaffektionen, bei Peritonitis, bei Embolie oder Thrombose der Darmgefäße und bei schweren Infektionskrankheiten.

Der Ileus in der Gynäkologie

Es ist vor allem der Chirurg, der diese verschiedenen Formen des Ileus zu diagnostizieren und die entsprechende Therapie durchzuführen hat.

Aber auch in der gynäkologisch-geburtshilflichen Praxis wird das Krankheitsbild des Darmverschlusses beobachtet, sei es, daß dieser sich im Zusammenhang mit einer gynäkologischen Erkrankung entwickelt, sei es, daß er Folge gynäkologisch-operativer oder radiologischer Maßnahmen ist. Zuweilen handelt es sich auch um eine primäre Darmerkrankung, die eine gynäkologische Erkrankung vortäuscht. Schließlich tritt ein Ileus auch während der Schwangerschaft und im Wochenbett auf.

Der Ileus während der Gravidität

Ein Ileus während der Gravidität und des Puerperiums ist durchaus kein häufig vorkommendes Ereignis. Dennoch hat er Bedeutung, vor allem wegen seiner Gefährlichkeit. Die mütterliche Mortalität ist zwar etwas gesunken, liegt aber immer noch sehr hoch. Dies soll folgende Übersicht veranschaulichen, wobei es sich um das Ergebnis von Sammelstatistiken über während der Schwangerschaft aufgetretene Ileus-Fälle jeglicher Ätiologie handelt:

F. Ludwig	1914	55 %
F. von Mikulicz-Radecki	1931 - 52	24,6 %
Müller	1953	40 - 45 %
W. Stoeckel	1956	40 %

Auch die kindliche Mortalität ist hoch, einerseits wegen spontaner Fehl- oder Frühgeburten, andererseits wegen notwendig werdender vaginaler Uterusentleerungen. Nach von Mikulicz-Radecki (1952) trifft dies für jedes zweite Kind zu, eine Zahl, die auch Stoeckel (1956) angibt.

Außerdem wird der Ileus während der Gravidität bedeutsam wegen der Stellung der Diagnose, die infolge Verdrängung der Därme durch den schwangeren Uterus erschwert ist. Schließlich ist diese Schwangerschaftskomplikation auch wegen der Frage der zweckmäßigen Therapie von Interesse.

Die zu Anfang gegebene Einteilung des Darmverschlusses nach Art und Ursache ist auch für den Ileus während der Gravidität gültig. Hier wirkt die Vergrößerung und Verkleinerung des Uterus während Schwangerschaft und Wochenbett

mit der daraus resultierenden Verschiebung der Eingeweide noch prädisponierend. Das kommt auch in der Tatsache zum Ausdruck, daß sich drei kritische Phasen finden, in denen ein Ileus während der Gravidität häufiger auftritt. Das ist der Fall 1.) im vierten Monat etwa, wo der wachsende Uterus aus dem Becken heraustritt, 2.) im letzten Monat, wo der Kopf in das Becken eintritt, 3.) im Beginn des Wochenbettes, wo der jetzt plötzlich verkleinerte, gegenüber der Norm aber immer noch vergrößerte Uterus, retrovertiert, vor allem auf die Sigma-Schlinge drückt.

In solchen Fällen, in denen also die eigentliche Ursache für das Zustandekommen eines Ileus nicht in der Gravidität liegt, sondern wo diese nur eine begünstigende Rolle spielt, ist von einem Ileus in graviditate zu sprechen. Hiervon sind Fälle abzugrenzen, bei denen die Gravidität allein das Entstehen eines Ileus verursacht, bei denen andere Gründe also ausscheiden. Hier handelt es sich um einen Ileus e graviditate (auch: Ileus graviditatis).

Der Ileus e graviditate

Wie kommt nun der Ileus e graviditate zustande? Mechanischen Gründen, wie sie in der Vergrößerung des Uterus während der Schwangerschaft zu finden sind, können wir nur eine unterstützende Rolle zuschreiben. Die durch den wachsenden Uterus hervorgerufenen Veränderungen im Magen-Darm-Trakt, nämlich die Lage- und Formveränderung des Magens, die Verdrängung des Darmes und der Druck des kindlichen Körpers auf das Rectum, treffen für jede Schwangere zu, so daß ein Ileus e graviditate, wären diese Gründe allein ausschlaggebend, ein viel häufigeres Ereignis sein müßte. Selbst bei abnormen Druck- und Größenverhältnissen des graviden Uterus, bei Hydramnion z. B., wurde ein solcher Darmverschluß nicht beobachtet. Auch die während der Schwangerschaft auftretende Obstipation ist ursächlich nicht allein auf die wachsende Gebärmutter zurückzuführen, da sie ja schon in den ersten Wochen der Gravidität festzustellen ist, wo von einer wesentlichen Vergrößerung des Uterus noch nicht die Rede sein kann.

Eine ebenso untergeordnete, allenfalls unterstützende Rolle spielt die Konstitution. Es ist vor allem der hypoplastische, athenische Typ, bei dem sich dieses Krankheitsbild findet.

Die entscheidende Ursache für den Ileus e graviditate ist in der nervösen und hormonalen Umstellung des schwangeren Organismus zu suchen.

Die beiden Bestandteile des vegetativen Nervensystems erfahren in der Gravidität eine Veränderung ihrer Reaktionslage. Es ist aber nicht so, daß immer und überall eine Vagotonie herrscht (nach Martius überwiegt der Parasympathicus den Sympathicus), sondern je nach Zeit der Schwangerschaft, nach Organ und nach Körpergegend treten verschiedene Wirkungen auf: hier sympathicotonische, dort vagotonische.

Im oberen Teil des Magen-Darm-Traktes findet sich eine vagotonische Übererregbarkeit, die sich in vermehrtem Speichelfluß, Erbrechen und in Spasmen äußert.

Im unteren Teil dagegen herrscht durch Überwiegen sympathischer Einflüsse Atonie, was sich in einer Abnahme der Peristaltik und Pendelbewegungen und der hieraus resultierenden Obstipation zeigt. Schwankungen dieser Obstipation entsprechen Schwankungen in der Reaktionslage des neurovegetativen Systems, das ja in seinem Gleichgewichtszustand erschüttert ist.

Es handelt sich um eine verminderte muskuläre Aktionsfähigkeit (Stoeckels Hypotonie), die nicht nur die Darmmuskulatur betrifft, sondern auch die der Harnleiter, die eine Erschlaffung und Weiterstellung in den späteren Monaten der Gravidität erfahren, woraus sich die Häufigkeit der Kombination Ileus - Pyelitis ergibt.

An einem solchen hypotonischen Darm kann es nun durch allzu starke sympathicotonische Einflüsse zu einer Atonie kommen, die dann, unterstützt von mechanischen Momenten, wie sie sich in dem wachsenden graviden Uterus finden, zu einem Ileus führt.

Wie verhält es sich nun mit der hormonalen Umstellung während der Schwangerschaft? Inwieweit kann vor allem das Corpus luteum-Hormon, das ja während der Gravidität in erhöhtem Maße gebildet wird, und dem man eine Ruhigstellung und Hemmung der glatten Muskulatur zuschreibt, als Ursache für die Entstehung eines Ileus e graviditate angesehen werden (Dörr), wofür die Tatsache zu sprechen scheint, daß der Häufigkeitsgipfel der Fälle ungefähr mit dem Höhepunkt des Progesteron-Spiegels im Blut zusammenfällt? Zur Klärung dieser Frage ist zunächst eine Betrachtung dieses Hormons hinsichtlich seiner Chemie, Pharmakologie und Physiologie notwendig.

DAS CORPUS LUTEUM-HORMON

Chemie - Pharmakologie

Im Jahre 1929 wiesen Corner und Allen die Anwesenheit einer aktiven Substanz im Corpus luteum nach. Die Darstellung dieses Hormons und die Aufstellung seiner Strukturformel gelangen dann 1934.

Das Corpus luteum-Hormon oder Progesteron (andere Synonyme sind: Gelbkörper-Hormon, Corporin, Luteohormon, Luteosteron, Luteocrinin, Lutin, Progoston, Progestin) gehört wie alle Geschlechts- und Nebennierenrindenhormone zu den Steroiden (Sterinen). Das sind Stoffe, die sich auszeichnen durch drei sechsgliedrige Ringe A, B und C, durch einen fünfgliedrigen Ring D, durch zwei Methylgruppen an C₁₀ und C₁₃. Eine Ausnahme hiervon bilden die Follikelhormone, die nur eine Methylgruppe aufweisen.

Nach der Gesamtzahl der C-Atome lassen sich die Steroide mit zwei Methylgruppen unterteilen. So gehören zu den C₂₁-Steroiden, die bei C₁₇ eine Seitenkette mit zwei C-Atomen besitzen, die Nebennierenrindenhormone und das Progesteron.

Das Progesteron ist ein ungesättigtes Diketon von der Summenformel C₂₁H₃₀O₂. Seine chemische Bezeichnung, Δ^4 -Pregnen-3,20-Dion, leitet sich ab vom Pregnan. Es liegt in zwei polymorphen Formen vor, α - und β -Progesteron, die sich im Schmelzpunkt (118° C bzw. 130,5° C) und in der Kristallstruktur unterscheiden, in der biologischen Wirkung aber, für die der A-Ring (3-keto- Δ^4) wesentlich ist, keinen Unterschied zeigen.

Von den zahlreichen untersuchten, strukturmäßig verwandten Stoffen zeigten nur wenige eine ähnliche, immer aber schwächere Wirkung. Von diesen Progestogenen haben nur Bedeutung das synthetische Ethisteron (Synonyme sind: Ethinyl-testo-steron, Pregneninolon und Anhydro-hydroxy-progesteron) und das Δ^{11} -dehydro-progesteron. Einfache, nicht steroide Verbindungen mit ähnlicher Wirkung wie Progesteron fanden sich nicht.

Die Internationale Einheit (IE) des Corpus luteum-Hormons entspricht der Wirkung von 1 mg des Standardpräparates (α -Progesteron), eine Kaninchen-Einheit ist festgelegt als die Wirkung von 0,6 mg Progesteron. Von den zahlreichen Testmethoden zur Bestimmung des Corpus luteum-Hormons seien als Beispiel hier angeführt der "Corner-Allen"- und der "Clauberg"-Test, Methoden, denen der Progesteron-Effekt am Kaninchen-Uterus zugrunde liegt, und der "Hooker-Forbes"-Test, der die Wirkung des Progesterons am Mäuse-Uterus

nach intrauteriner Injektion ausgewertet, ein sehr empfindliches und spezifisches Verfahren.

Physiologie

Entstehung

Geringe Mengen von Progesteron, ebenso von Follikelhormon, finden sich in der Nebennierenrinde. Der Hauptbildungsort des Progesterons liegt jedoch in der zweiten Hälfte des Menstruationszyklus im Corpus luteum spurium, das nach der Ovulation aus dem geplatzten Graafschen Follikel entsteht. Wird das Ei nicht befruchtet, so stellt der Gelbkörper seine Hormonproduktion ein und bildet sich über das Corpus luteum menstruationis zu dem Corpus albicans (fibrosum) zurück.

Kommt es aber zur Gravidität, so entwickelt der Gelbkörper unter der Wirkung des Choriongonadotropins sich zum Corpus luteum verum (graviditatis) und bildet im ersten Drittel der Schwangerschaft weiterhin Progesteron, dessen Inkretion während des zweiten und letzten Drittels der Gravidität von den Chorion-epithelien der Plazenta übernommen wird.

Abbau

Progesteron ist nie im Harn zu finden, auch nicht während der Schwangerschaft. Stattdessen erscheinen seine hormonal unwirksamen Abbauprodukte, die als Mononatriumsalze ihrer Glukuronsäure-Ester ausgeschieden werden. Es handelt sich hierbei vor allem um Pregnen-3 α , 20 α -diol und Allopregnan-3 α , 20 α -diol, Substanzen, deren Mischung bisher einheitlich als Pregnandiol bezeichnet wurde. Auch andere, im Harn zu findende Steroide sind Abbauprodukte des Progesterons. Sie werden insgesamt als "C₂₁-Glucuronide" bezeichnet.

Pregnandiol ist nur während der lutealen Phase des Zyklus im Harn zu finden, es fehlt bei einem anovulatorischen Zyklus. Die Ausscheidung beginnt zur Zeit der Ovulation mit 2 - 5 mg/die, steigt dann auf 5 - 10 mg/die und fällt kurz vor dem Einsetzen der Menstruation auf weniger als 5 mg/die ab. Sie endet 24 - 48 Stunden nach Beginn der Regel. Die Totalausscheidung während eines Zyklus beträgt (20) 40 - (50) 80 mg.

Kommt es zur Befruchtung des Eies, dann dauert die Pregnandiolausscheidung an. Sie steigt von 10 - 15 mg/die zu Beginn der Gravidität an auf 75 - 80 mg/die

gegen Ende. Nach 2 - 4 Tagen post partum ist das Pregnanndiol aus dem Harn verschwunden.

Am Abbau des Progesterons ist neben der Niere vor allem die Leber beteiligt, worauf die Tatsache einer vermehrten Ausscheidung von Pregnanndiol bei Leberinsuffizienz hinweist.

Auch das Endometrium spielt eine Rolle, denn je nach dessen Zustand schwankt die ausgeschiedene Menge von Abbauprodukten exogenen Progesterons.

Wirkung im allgemeinen

Der Einfluß des Progesterons auf das psychische Verhalten ist schwach, es fördert gering die weibliche Passivität, hinsichtlich der Libido wirkt es teilweise als Antagonist.

Seine eigentliche Aufgabe liegt in der Vorbereitung und Erhaltung der Schwangerschaft, zu deren Aufrechterhaltung es unbedingt notwendig ist.

So induziert das Progesteron während der zweiten Zyklushälfte die sekretorische (luteale, progestationale oder deziduale) Phase der unter der Wirkung des Follikelhormons proliferierten Unterusschleimhaut. Auch die zur Zeit der Ovulation zu beobachtende Erhöhung der Pulsfrequenz und der Basaltemperatur um einige $1/10^{\circ}\text{C}$ steht im Zusammenhang mit der Inkretion des Corpus luteum-Hormons.

In der Gravidität wandelt sich unter seinem Einfluß die Prädezidua zur Dezidua um. Auch die Verhinderung der Heranreifung weiterer Follikel ist der Wirkung des Progesterons zuzuschreiben, ebenso die Herabsetzung des Na/K-Verhältnisses im Blut. Das Corpus luteum-Hormon wirkt weiterhin lockernd auf den Beckengürtel und regt das Wachstum des Milchdrüsengewebes an. Zusammen mit den lactogenen Hormonen hält es im Wochenbett die Milchsekretion aufrecht. Das Progesteron soll den Sympathicotonus herabsetzen, doch kann es sich auch um eine parasympathicotrope Wirkung handeln, worauf die Tatsache hinweist, daß nach Injektion dieses Hormons eine Vermehrung der Cholinesterase im Serum zu beobachten ist, was auf eine vermehrte Bildung von Acetylcholin, dem Wirkstoff des Parasympathicus zurückgeführt werden kann.

Wirkung auf die glatte Muskulatur

Wesentlich für die Erhaltung der Gravidität ist die Ruhigstellung des Uterus, die auf die Wirkung des Progesterons zurückgeführt wird (Knaus 1930 u. a.). Dieses soll die Kontraktilität des Uterusmuskels hemmen und seine Pituitrin-

oder Oxytokin-Empfindlichkeit herabsetzen. Mit dem Ansteigen des Follikel-hormonspiegels gegen Ende der Gravidität überwiegt der den Uterus sensibilisierende Einfluß dieses Hormons, woraus sich die zunehmende Ansprechbarkeit der Muskelfaser in der letzten Zeit der Schwangerschaft erklärt.

Andere Autoren dagegen fanden eine schwache Motilität und Pituitrin-Empfindlichkeit des Uterusmuskels während der Follikelhormon-Phase, ein Anwachsen der Kontraktilität und der Ansprechbarkeit auf oxytokisch wirkende Stoffe in der Corpus luteum-Hormon-Phase. Zu einem ähnlichen Ergebnis führte die Beobachtung von frequenten, aber schwachen Kontraktionen in der ersten Zyklushälfte, während sich in der zweiten unregelmäßigere, aber stärkere Zusammenziehungen fanden.

Genaue Untersuchungen ergaben zwei Arten von uterinen Kontraktionen: Während der Follikel-Phase kleine, regelmäßige und frequente, in der lutealen Phase dagegen größere, weniger häufige und weniger regelmäßige Kontraktionen. Die Pituitrin-Empfindlichkeit zeigte sich am größten während der lutealen Phase.

Schließlich wurde von anderer Seite (Stamm 1953) die Ruhigstellung des Uterus auf die Wirkung der Amnionzellen und des von ihnen sezernierten Fruchtwassers zurückgeführt.

Jedenfalls wirkt das Gelbkörper-Hormon im allgemeinen hemmend und beruhigend auf die glatte Muskulatur, nicht nur auf die des Uterus, sondern auch auf die der Harnwege. Tierversuche ergaben das Entstehen einer Atonie am Schweine-Ureter durch Progesteron (Zanne). Ebenso konnte auch am Harnleiter des Meerschweinchens die Peristaltik durch Corpus luteum-Hormon gehemmt werden (Saitz).

Das Entstehen der Schwangerschaftsatonie der Ureteren wurde als Wirkung des Progesterons wahrscheinlich gemacht (Hoffmann und Streite). Auch eine Vergrößerung der Blasenkapazität ließ sich nach Gaben von Gelbkörper-Hormon beobachten. An den Harnwegen des Mannes zeigte sich bei Übererregbarkeitszuständen eine beruhigende Wirkung (Chwalla).

Über die Wirkung des Corpus luteum-Hormons auf die glatte Muskulatur des Darmes ist Wesentliches nicht bekannt. Ist es möglich, daß auch auf sie das Progesteron hemmend und ruhigstellend wirkt? In einigen Tierversuchen soll dies untersucht werden.

VERSUCHE

Zur Klärung der Frage, welchen Einfluß das Corpus luteum-Hormon auf die Muskulatur des Darmes nimmt, wurden zwei Versuchsreihen durchgeführt. In der ersten wurde Tieren Progesteron in verschiedener Dosierung injiziert unter Kontrolle der Kotmenge. In der zweiten wurden die rhythmischen Kontraktionen eines in einer physiologischen Lösung befindlichen Darmstückchens beobachtet nach Zusatz bestimmter Mengen von Gelbkörperhormon.

Versuchsreihe I - "In vivo"-Versuche

In der Versuchsreihe I wurden Meerschweinchen sowohl männlichen als auch weiblichen Geschlechts verwendet. Vorwiegend aber handelte es sich um Männchen, da hier die Versuche nicht durch einen schon vorhandenen Hormonspiegel beeinflußt werden konnten.

Die Tiere waren alle etwa gleichen Alters (ungefähr 4 Monate), gleicher Größe (25 cm lang etwa) und gleichen Gewichts (520 - 540 g). Sie wurden immer unter denselben ökologischen Bedingungen gehalten. Um 9.00 Uhr bekamen die Tiere 10 g Grünzeug, ebenso um 16.00 Uhr, wo sie außerdem 15 - 20 g Brei gleichbleibender Zusammensetzung erhielten. Diese Zeiten ergaben sich aus organisatorischen Gründen. Täglich um 14.00 Uhr wurde die Kotmenge gewogen. Dieser Zeitpunkt wurde gewählt, weil bei den oben genannten Fütterungszeiten hier ein Ausscheidungsminimum lag, wie stündliche Wägung des Kotes gezeigt hatte (ein anderes lag zwischen 23.00 Uhr und 5.00 Uhr). Um 14.00 Uhr wurde auch das Körpergewicht kontrolliert.

Nachdem die Tiere sich an diese Zeiten gewöhnt hatten, und als Kotmenge und Körpergewicht konstant waren (was etwa 10 - 14 Tage dauerte), begannen die Versuche, bei denen Corpus luteum-Hormon in wechselnder Dosis intramuskulär injiziert wurde. In kurvenmäßiger Darstellung wurden diese Injektionen in Beziehung gesetzt zu der aufgenommenen Nahrung, dem Körpergewicht und der Kotmenge, deren prozentuale Schwankung gegenüber der Norm zusätzlich vermerkt wurde.

Folgende frische, direkt vom Hersteller bezogene Hormon-Präparate wurden verwendet:

1a): "Lutocyclin" - Synthetisches Corpus luteum-Hormon, Ciba AG, Wehr/
Baden (Versuch I1) ⁺

⁺ Es sind nur die kurvenmäßig dargestellten Versuche (Abb. 1-5) genannt.

- 1b): "Lutocyclin M" - Suspension von Mikrokristallen synthetischen Corpus luteum-Hormons
Ciba AG, Wehr/Baden
- 2): "Luteogan" - Natürliches Corpus luteum-Hormon
Dr. Georg Henning, Berlin-Tempelhof und Hamburg
(Versuch I 8)
- 3): "Lutren" - Synthetisches Corpus luteum-Hormon
Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt(M)-Hoechst
(Versuch I 5)
- 4a): "Proluton" - Natürliches Corpus luteum-Hormon
Schering AG, Berlin/West
(Versuch I 6)
- 4b): "Proluton-Depot" - 17 α -Hydroxyprogesteron-17-kapronat
Schering AG, Berlin/West
(Versuch I 4)

Die Versuche verliefen folgendermaßen (s. a. die Abb. 1-5, die die typischsten Kurven zeigen):

Zunächst erhielten zwei männliche und zwei weibliche Tiere Progesteron in stark voneinander abweichenden Konzentrationen zur Erzielung einer Übersicht. Es zeigte sich dabei, daß Männchen und Weibchen etwa gleich reagierten, und daß bestimmte geringere Konzentrationen eine stärkere Herabsetzung der Kotmenge verursachten als höhere (Abb. 4 und 5).

Dies wurde durch umfassendere und genauere Versuche an drei männlichen Tieren bestätigt. Nach Injektion von 15 - 20 mg Corpus luteum-Hormon wurde die Ausscheidung am stärksten verringert; bei niedrigeren Dosen wich sie weniger von der Norm ab, ebenso bei höheren (Abb. 1).

Die in diesen Versuchen ermittelte jeweilige Dosis, die die Kotmenge am stärksten herabsetzte, wurde den betreffenden Tieren in Abständen von 24 Stunden fortlaufend gegeben. Bei zwei Meerschweinchen hörte die Kotscheidung nach einigen Injektionen völlig auf, die Tiere waren unruhig und fraßen nicht, der Leib war aufgetrieben. Wurde das Progesteron abgesetzt, so begannen die Darmentleerungen wieder, injizierte man dagegen weiter, so starben die Tiere unter dem Bilde eines Ileus (Abb. 2).

Diese Todesursache bestätigte dann der Sektionsbefund, der auch eine maxi-

mal gefüllte Harnblase und stark dilatierte Ureteren zeigte. Die Nieren schienen im Sinne einer Hydronephrose verändert zu sein.

Bei der Injektion von Depot-Hormon (Abb. 3), wozu zwei männliche Meer-schweinchen verwendet wurden, ergaben sich ähnliche Verhältnisse. Die Dosis, die die Kotmenge am meisten verringerte, lag bei 250 mg.

Versuchsreihe II - "In vitro"-Versuche

Der zweiten Versuchsreihe - es handelt sich um "In vitro"-Versuche - liegt die Tatsache zugrunde, daß ein eben einem Tier entnommenes Darmstückchen unter geeigneten Bedingungen rhythmische Kontraktionen zeigt, die gesteuert werden von dem zwischen Längs- und Ringmuskulatur liegenden Auerbachschen Plexus (Plexus myentericus).

Die Bedingungen, die die Beobachtung dieser Bewegungen ermöglichen, sind durch folgende Versuchsanordnung gegeben (Abb. 6): Ein etwa 2 cm langes Darmstückchen (a) - bei vorliegenden Versuchen handelte es sich um Meer-schweinchendarm - befindet sich in Tyrode-Lösung (b), die mit Hilfe eines, durch einen Thermostaten gesteuerten Heizers (c) konstant auf 39°C gehalten wird. Das eine Ende des Darmes ist an einem Röhrchen befestigt, durch das O₂ durch die Lösung perlt (d); das andere ist über einen Faden mit einem Schreibhebel (e) verbunden, dessen Ausschläge auf einem Kymographen (f) festgehalten werden. Eine Absaugevorrichtung (g) und ein Rohr, das den Zufluß frischer, vorgewärmter Tyrode-Lösung aus einem Dewar-Behälter ermöglicht (h), gestatten den Wechsel der Flüssigkeit im Versuchsgefäß.

Unter den dargestellten Bedingungen arbeitet der Darm regelmäßig während einer halben Stunde, dann läßt seine Tätigkeit nach und hört schließlich auf. Die rhythmischen Kontraktionen lassen sich beeinflussen durch Zusatz gewisser Pharmaka zu der Lösung. So kann man einen Spasmus hervorrufen durch Acetylcholin, dessen Wirkung durch Atropin aufgehoben wird (Abb. 7).

Gibt man Progesteron in ansteigenden Dosen (von 5 mg bis 50 mg in 50 ml Tyrode-Lösung), so werden weder Kontraktionshöhe noch Frequenz beeinflusst (Abb. 8), was vielleicht darauf zurückgeführt werden kann, daß die Hormonwirkung erst einsetzt, wenn das Präparat nicht mehr ansprechbar ist.

Diese Versuche wurden an Darmstückchen von 4 weiblichen und 5 männlichen Tieren durchgeführt mit Progesteron in öliger Lösung ("Proluton" von Schering AG, Berlin/West), nicht mit dem intravenös zu spritzenden Progesteron in

wäßriger Lösung, da bei diesem Präparat das Hormon bei Verdünnung mit einem unspezifischen Lösungsmittel ausfällt.

Versuchsergebnis

Vorliegende Versuche, in denen die Wirkung des Progesterons auf die Darmtätigkeit untersucht wurde, führten zu folgendem Ergebnis: Gemessen an der ausgeschiedenen Kotmenge, hemmt das Corpus luteum-Hormon die Darmtätigkeit in einer kritischen Dosis (bei Meerschweinchen zwischen 15 mg und 20 mg), unter- und oberhalb deren die Hemmung geringer wird oder fehlt. Gibt man diese bestimmte Dosis mehrfach hintereinander (bei Meerschweinchen in Abständen von 24 Stunden), so kann ein Ileus hervorgerufen werden.

Bei diesem Versuchsergebnis ist zu beachten, daß die Verminderung der Kotmenge auch auf einer vermehrten Wasser-Resorption im Darm und einer dadurch hervorgerufenen Kot-Eindickung beruhen kann. In einer um die zusätzliche Urin-Messung erweiterten Versuchsreihe wäre dies zu klären.

Es wäre auch mit Hilfe eines dem Progesteron ähnlich gebauten, hormonal aber anders wirkenden Stoff festzustellen, ob es sich bei der Kotverminderung um eine hormonale oder um eine pharmakologische Wirkung handelt (Gespräch mit Dr. Peters, Mainz).

Versuch: I6 Tier: Meerschweinchen, männlich, 4 1/2 Monate alt

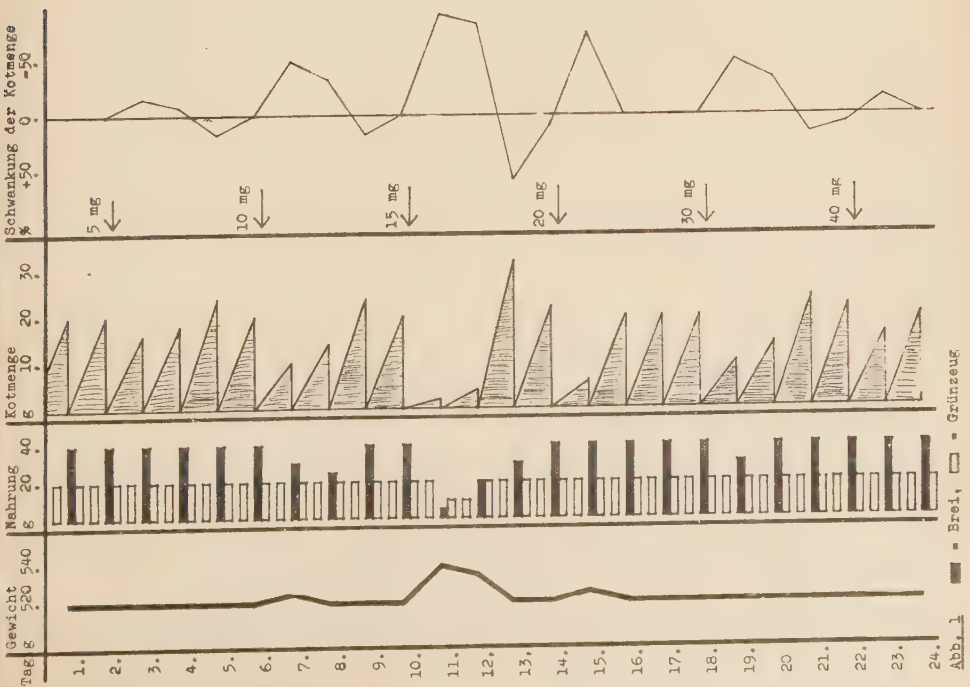


Abb. 1

Versuch: I8 Tier: Meerschweinchen, männlich, 4 1/2 Monate alt

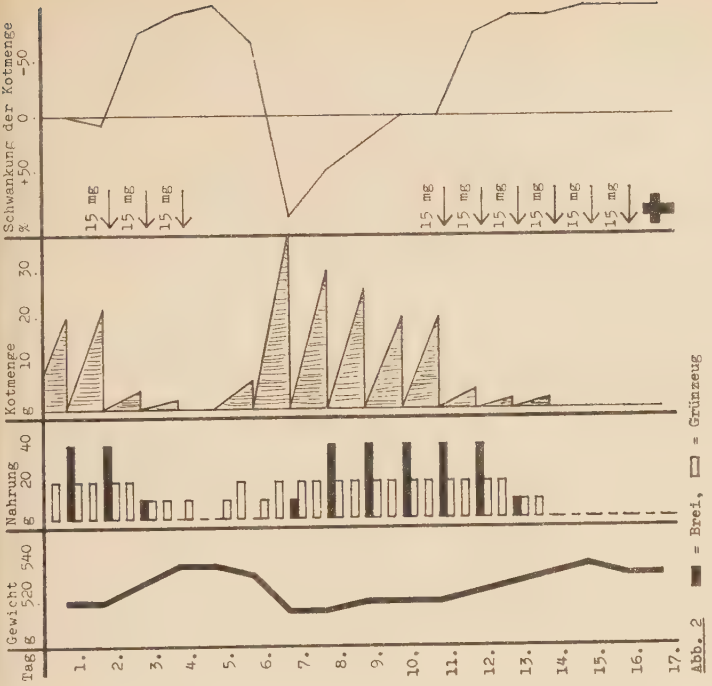


Abb. 2

Als Versuchstier wurde das Meerschweinchen von Versuch I6 (Abb. 1) verwendet. Die dort ermittelte Dosis, die die Kotmenge am stärksten herabsetzte, wurde hier in Abständen von 24 Stunden mehrere Male gegeben. Nach 6 Injektionen starb das Tier unter dem Bilde eines Ileus, was der Sektionsbefund bestätigte.

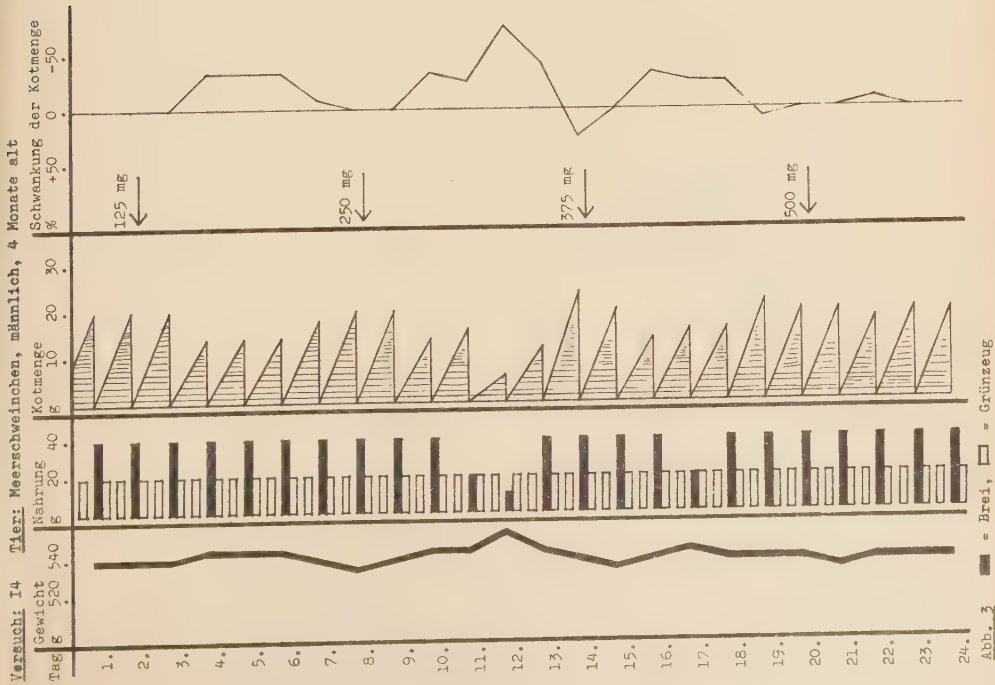


Abb. 3

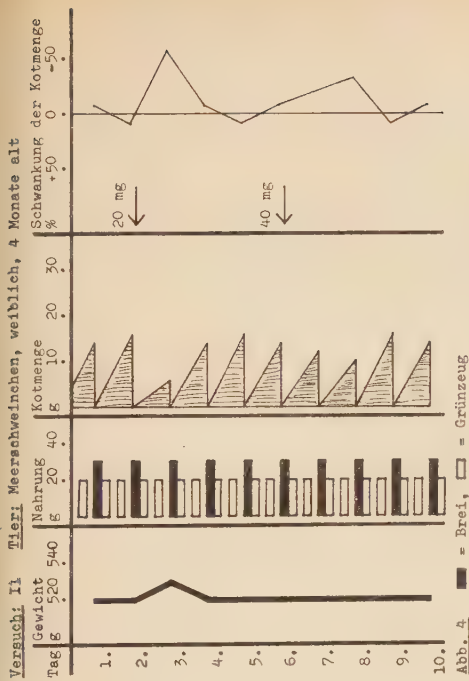


Abb. 4

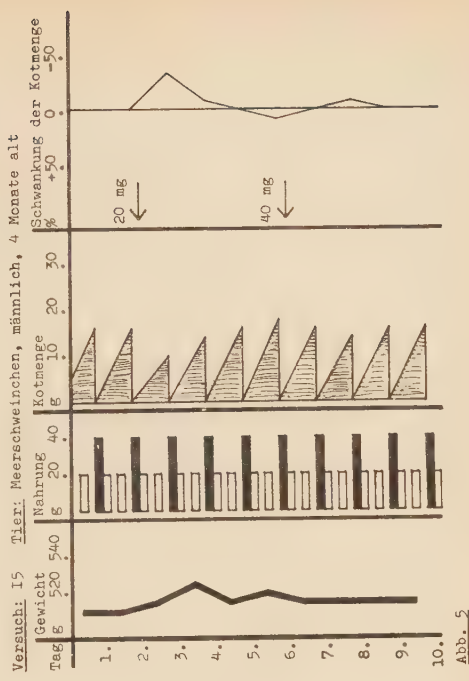


Abb. 5

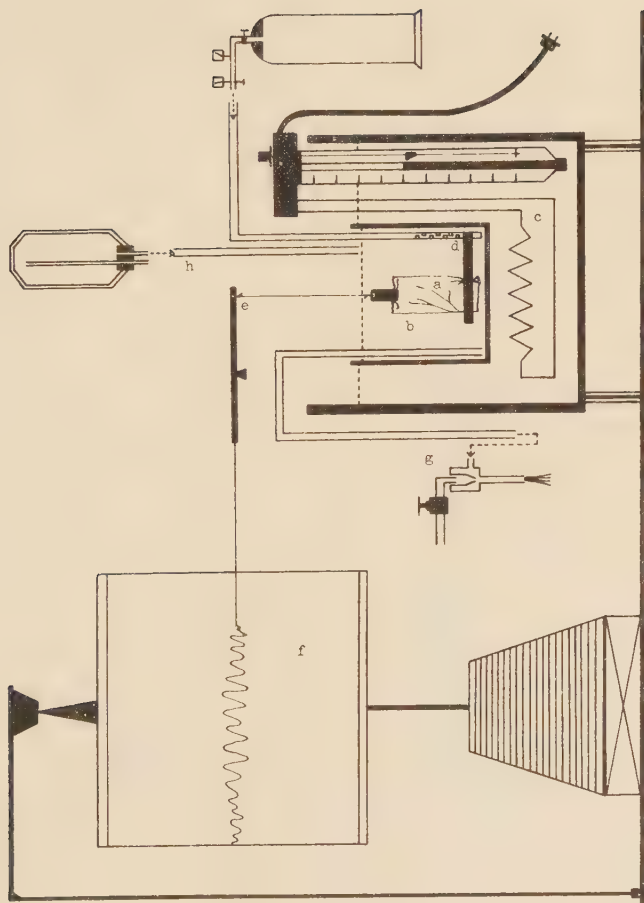


Abb. 6 (Erklärung im Text)

Versuch: II 2

Präparat: Meerschweinchen-Ileum

Lösung: Tyrode-Lösg., 50 ml, 39° C

O₂

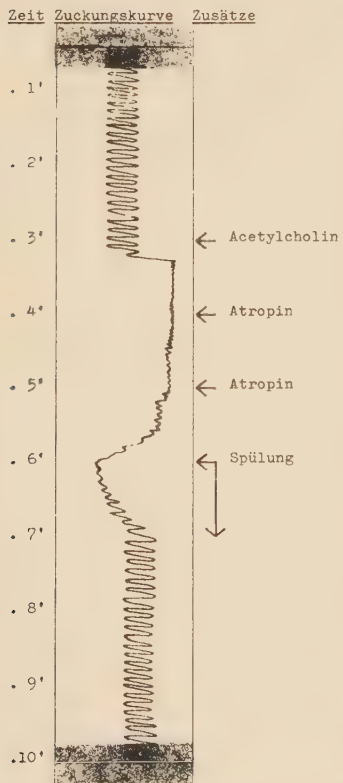


Abb. 7

Versuch: II 7

Präparat: Meerschweinchen-Ileum

Lösung: Tyrode-Lösg., 50 ml, 39° C

O₂

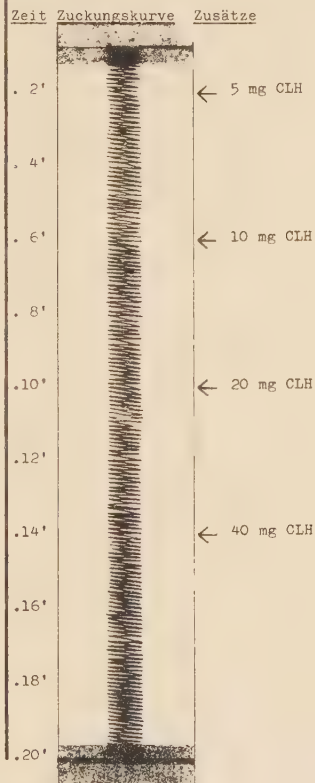


Abb. 8

ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von der Frage, ob die Entstehung eines Ileus e graviditate auch auf die hormonale Umstellung des schwangeren Organismus, insbesondere auf das Corpus luteum-Hormon zurückgeführt werden kann, wurde eine Reihe von Tierversuchen durchgeführt, in denen der Einfluß dieses Hormons, dem eine die glatte Muskulatur ruhigstellende Wirkung zugeschrieben wird, auf die Darmtätigkeit untersucht wurde. Nach dem Versuchsergebnis, soweit die Übertragung eines solchen auf den menschlichen Organismus gestattet ist, könnte die Möglichkeit der Entstehung des genannten Krankheitsbildes durch das Gelbkörperhormon bestehen, und zwar bei Erreichen einer bestimmten Konzentration, unter- und oberhalb derselben die Wirkung eine schwächere, vielleicht eine andere ist.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Adlerkreutz, E. Klin. Wschr. 32 - 41, 42 / 1017 - 1954
2. Bomskov, Chr. "Methodik der Hormonforschung"
2. Bd. - 1939
Georg Thieme-Verlag - Leipzig
3. Crone-Münzebrock, A. Med.Klin. 3 / 81 - 1957
4. Documenta Geigy "Wissenschaftliche Tabellen"
1955
J.R.Geigy A.G. - Basel
5. Dörr, H. Med.Klin. 19, 20 / 761 --1947
6. Eichholtz, F. "Lehrbuch der Pharmakologie"
9. Aufl. - 1957
Springer-Verlag - Berlin-Göttingen-
Heidelberg
7. Goodman, L.S.
Gilman, A. "The Pharmacological Basis of Thera-
peutics"
2. Aufl. - 1955
The Macmillan Company - New York
8. Hamperl, H. "Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und
der Pathologischen Anatomie"
20. und 21. Aufl. - 1954
Springer-Verlag - Berlin-Göttingen-
Heidelberg
9. Hoff, F. "Klinische Physiologie und Pathologie"
5. Aufl. - 1957
Georg Thieme-Verlag - Stuttgart

10. Kneer, M. "Die Sexualhormone in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe"
1951
Ferdinand Enke-Verlag - Stuttgart
11. Lehnartz, E. "Einführung in die Chemische Physiologie"
10. Aufl. - 1952
Springer-Verlag - Berlin-Göttingen-Heidelberg
12. Lewin, H. "Die Zyklushormone des Weibes"
Spiegelhoff, W. 1951
Ferdinand Enke-Verlag - Stuttgart
13. Martius, H. "Lehrbuch der Geburtshilfe"
3. Aufl. - 1956
Georg Thieme-Verlag - Stuttgart
14. von Mikulicz-Radecki, F. Beitrag in "Biologie und Pathologie des Weibes", herausgegeben von L. Seitz und A.J. Amreich
6. Bd. / 2. Aufl. - 1954
Verlag Urban und Schwarzenberg - Berlin-Innsbruck-München-Wien
15. Pschyrembel, W. "Klinisches Wörterbuch"
100. - 106. Aufl. - 1952
Walter de Gruyter & Co. - Berlin W 35
16. Rein, H. "Einführung in die Physiologie des Menschen"
Schneider, M. 11. Aufl. - 1955
Springer-Verlag - Berlin-Göttingen-Heidelberg
17. Rowe / Dutton Klin. Wschr. 31 - 1, 2 / 46 - 1953

18. Seitz, L. Beiträge in "Handbuch der Normalen und Pathologischen Physiologie", herausgegeben von A. Bethe, G. von Bergmann, G. Embden und A. Ellinger
14. Bd. / 1. Hälfte - 1926
Verlag von Julius Springer - Berlin
19. Spence, A. W. "Clinical Endocrinology"
1953
Cassell and Co. Ltd. - London
20. Staehler, W. Dtsch. Med. Wschr. 46 / 1475 - 1951

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. H. Dörr
für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine wohlwollende Unterstützung meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Ich möchte es auch nicht versäumen, Herrn Dr. med. F. Groß, dem
Oberarzt der Klinik, für seine wertvollen Hinweise zu danken.

LEBENS LAUF

Am 2. 5. 1934 wurde ich in Worms am Rhein geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich in die Sexta des Altsprachlichen (früher: Humanistischen) Gymnasiums zu Worms ein, wo ich im Jahre 1953 die Reifeprüfung ablegte. Danach immatrikulierte ich mich in der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg und bestand dort nach einem Studium von fünf Semestern die ärztliche Vorprüfung. Ich studierte dann an den Universitäten Hamburg und Kiel. Anschließend kehrte ich wieder nach Heidelberg zurück, wo ich nach dem Wintersemester 1958/59 die ärztliche Prüfung ablegte.

GESAMTHERSTELLUNG:
DIT TERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

